

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan masalah kesehatan utama di dunia, terutama di negara berkembang (Barnes, 2013). Terdapat 4,8 juta pasien di Indonesia dengan prevalens PPOK sekitar 5,6%. Hasil survei penyakit tidak menular oleh Direktorat Jendral Pengendalian penyakit dan Penyehatan Lingkungan di lima rumah sakit propinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) pada tahun 2004 menyebutkan PPOK menempati urutan pertama penyumbang angka kesakitan (35%), diikuti asma (33%), kanker paru (30%), dan lainnya (2%) (Depkes, 2008).

Patogenesis PPOK meliputi inflamasi, stres oksidatif dan ketidakseimbangan protease antiprotease, ketiganya tidak berjalan sendiri dan saling berinteraksi (Brusselle *et al.*, 2011). Inflamasi PPOK bersifat persisten dan progresif. Hipotesis *spill over effect* dan *reverse effect* memungkinkan inflamasi di paru dan sistemik saling berkaitan (Barnes, 2009). Inhalasi kronik asap rokok menyebabkan infiltrasi neutrofil ke saluran napas melalui mediasi *neutrophil chemotacting factor* (Suradi, 2003). Neutrofil di paru mensekresi berbagai sitokin, kemokin proinflamasi (Singh *et al.*, 2010) dan melepaskan protease (Stockley, 1999). Protease merupakan enzim proteolitik dan *matrix metalloprotease 9* (MMP-9) merupakan protease utama yang mendestruksikan serat elastin intraalveolar, dan bersama peningkatan kolagen membentuk *remodeling* jaringan ikat paru. Kerusakan berlangsung kronik, progresif dan menyebabkan kerusakan menetap sehingga terjadi emfisema paru (Suradi, 2003). Emfisema paru menyebabkan penurunan rekoil elastisitas paru. Penutupan saluran napas terjadi lebih awal, sebagian udara terperangkap dan tidak dapat diekspirasikan sehingga menimbulkan hiperinflasi dan tanda obstruksi (Suradi, 2003).

Metode standar untuk menentukan derajat keparahan PPOK dengan mengukur volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁), skor *COPD assessment test* (CAT) (GOLD, 2015) dan pemeriksaan jumlah neutrofil sputum sebagai salah

satu penanda (biomarker) utama (Singh *et al.*, 2010). Peningkatan persentase neutrofil sputum berkorelasi terbalik dengan VEP₁% (Singh *et al.*, 2010; Barnes, 2009), begitu juga dengan kadar MMP-9 berkorelasi terbalik dengan destruksi parenkim, *remodeling* saluran napas, dan penurunan fungsi paru (Mercer *et al.*, 2005; Shaw *et al.*, 2014).

Rekomendasi terapi PPOK dengan bronkodilator dan kortikosteroid, sampai saat ini belum dapat mencegah penurunan fungsi paru jangka panjang secara signifikan (GOLD, 2015), menghambat progresifitas penyakit, dan menurunkan manifestasi inflamasi sistemik (Young and Hopkins, 2013). Penggunaan kortikosteroid sebagai antiinflamasi dalam bentuk inhalasi dan oral masih diperdebatkan. Inhalasi steroid diberikan dengan dosis medium sampai tinggi dan jangka lama (GOLD, 2015) sehingga menyebabkan banyak efek samping antara lain pneumonia, diabetes mellitus, dan osteoporosis (Price *et al.*, 2012). Beberapa alasan tersebut memungkinkan terapi antiinflamasi alternatif untuk mengurangi morbiditas PPOK (Barnes, 2013; Tudor and Petrachea, 2012).

Simvastatin sebagai antiinflamasi alternatif, lebih dikenal sebagai penurun kolesterol, merupakan golongan lipofilik statin dan berefek pleiotropik antara lain sebagai antiinflamasi, imunomodulator, dan antioksidan (Young and Hopkins, 2013). Simvastatin menghambat pembentukan *farnesylation* dan *geranylgeranylation* untuk aktivasi protein paskatranslasi *Rho*, *Ras*, dan *Rac* sehingga menghambat fosforilasi *inhibitor kappa betha* (IK β) dan aktivasi NF- κ β (Barnes, 2013; Barnes, 2009). Simvastatin menurunkan sekresi MMP-9 oleh makrofag alveolar pada hewan tikus yang terpapar ekstrak asap rokok (Kim *et al.*, 2009), menghambat sintesis dan sekresi protein matriks ekstraselular oleh sel otot polos saluran napas, serta mengurangi fibrosis saluran napas secara *in vivo* (Schaafsma *et al.*, 2010). Penelitian sebaliknya oleh Kaczmarek *et al.* (2010) menunjukkan tidak terdapat penurunan signifikan *C reactive protein* (CRP), fibrinogen, *tumor necrosis factor α* (TNF- α), dan *interleukin 6* (IL-6) plasma pada pasien PPOK stabil yang mendapat simvastatin selama 3 bulan. Young dan Hopkins (2009) menyebutkan statin menurunkan migrasi neutrofil ke paru,

menghambat pelepasan sitokin, dan mencegah kerusakan akibat respons inflamasi secara cepat dan signifikan.

Penggunaan simvastatin pada PPOK dari berbagai penelitian tersebut masih bersifat kontradiktif, belum banyak diteliti, dan pada sebagian penelitian baru terbukti pada hewan coba. Penelitian ini menjelaskan tentang pengaruh simvastatin terhadap kadar MMP-9 serum, persentase neutrofil sputum, skor CAT, dan nilai %VEP₁ pada PPOK stabil. Tujuan penelitian ini yaitu membuktikan pengaruh pemberian simvastatin sebagai antiinflamasi pada saluran napas dan sistemik pada PPOK stabil. Inflamasi diukur berdasarkan pemeriksaan persentase neutrofil sputum dan kadar MMP-9 serum. Efek antiinflamasi simvastatin juga dihubungkan dengan perbaikan klinis dan penghambatan penurunan fungsi paru berdasarkan skor CAT dan nilai %VEP₁.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Adakah pengaruh pemberian simvastatin terhadap kadar *matrix metalloprotease 9* (MMP-9) serum pasien PPOK?
2. Adakah pengaruh pemberian simvastatin terhadap persentase neutrofil sputum pasien PPOK?
3. Adakah pengaruh pemberian simvastatin terhadap skor *COPD Assessment Test* (CAT) pasien PPOK?
4. Adakah pengaruh pemberian simvastatin terhadap nilai %VEP₁ pasien PPOK?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan umum

Untuk mengetahui dan menganalisis pengaruh simvastatin pada PPOK.

2. Tujuan khusus

- a. Untuk mengetahui dan menganalisis pengaruh simvastatin terhadap kadar MMP-9 serum pasien PPOK.

- b. Untuk mengetahui dan menganalisis pengaruh simvastatin terhadap persentase neutrofil sputum pasien PPOK.
- c. Untuk mengetahui dan menganalisis pengaruh simvastatin pada skor CAT pasien PPOK.
- d. Untuk mengetahui dan menganalisis pengaruh simvastatin pada nilai %VEP₁ pasien PPOK.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat keilmuan

Menjelaskan secara teoritik pengaruh simvastatin terhadap kadar MMP-9 serum dan persentase neutrofil sputum pasien PPOK.

2. Manfaat praktis

Mencari bukti ilmiah yang diperoleh dari hasil penelitian apakah pemberian simvastatin berpengaruh pada PPOK dalam hal perbaikan klinis dan menghambat penurunan fungsi paru.